

Request d Patent DE3529247A1

Title: GROWTH PROMOTING AGENTS. ;

Abstracted Patent EP0202538, B1 ;

Publication Date: 1986-11-26 ;

Inventor(s):

HALLENBACH WERNER DR; LINDEL HANS DR; BERSCHAUER FRIEDRICH DR;
SCHEER MARTIN DR; DE JONG ANNO DR ;

Applicant(s): BAYER AG (DE) ;

Application Number: EP19860106209 19860506 ;

Priority Number(s): DE19853517706 19850517; DE19853529247 19850816 ;

IPC Classification:

A23K1/16 ; C07D333/38 ; C07D333/68 ; C07D333/78 ; C07D333/80 ;

Equivalents:

AU5721786, BR8602224, CS8603569, DK230086, ES8801815, FI862201,
GR861269, HU41244, NZ216159

ABSTRACT:

1. Use of thienylureas or -isoureas of the formula I see diagramm : EP0202538,P28,F4 in which A represents the radical Ia and Ib see diagramm : EP0202538,P28,F5 see diagramm : EP0202538,P28,F6 R**1 represents hydrogen, halogen, nitro, CN, alkoxy, alkylthio, halogenoalkoxy, halogenalkylthio, alkoxyalkyl or optionally substituted radicals from the group comprising alkyl, acyl, aroyl and aryl, R**2 represents hydrogen, halogen, nitro, CN, alkoxy, alkylthio, halogenoalkoxy, halogenoalkylthio, alkoxyalkyl or optionally substituted radicals from the group comprising acyl, aroyl, alkyl and aryl, or R**1 and R**2 , together with the adjacent C atoms, represent an optionally substituted saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring, which can optionally carry a carbonyl function, R**3 represents the radicals CN, COOR**7 , COONR**8 R**9 or COR**10 , R**4 represents hydrogen or alkyl, R**5 represents hydrogen, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, alkenyl, optionally substituted aryl or heteroaryl, R**6 represents hydrogen, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, alkenyl, optionally substituted aryl or heteroaryl, R**7 represents hydrogen, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, alkenyl or optionally substituted aryl, R**8 represents hydrogen, alkyl or cycloalkyl, R**9 represents hydrogen, optionally substituted alkyl or optionally substituted aryl and R**10 represents optionally substituted alkyl or optionally substituted aryl, as growth-promoting agents for animals.

⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift

⑯ DE 3529247 A1

⑯ Int. Cl. 4:

C 07 D 333/36

C 07 D 333/78

C 07 D 333/66

A 23 K 1/16

A 23 K 1/22

⑯ Aktenzeichen: P 35 29 247.4
⑯ Anmeldetag: 16. 8. 85
⑯ Offenlegungstag: 20. 11. 86

Behördeneigentum

⑯ Innere Priorität: ⑯ ⑯ ⑯

17.05.85 DE 35 17 706.3

⑯ Anmelder:

Bayer AG, 5090 Leverkusen, DE

⑯ Erfinder:

Hallenbach, Werner, Dr., 4018 Langenfeld, DE;
Lindel, Hans, Dr., 5090 Leverkusen, DE; Berschauer,
Friedrich, Dipl.-Agr.-Ing. Dr.; Scheer, Martin, Dr.;
Jong, Arno de, Dipl.-Agr.-Ing. Dr., 5600 Wuppertal,
DE

⑯ Verwendung von Thienylharnstoffen und -isoharnstoffen als leistungsfördernde Mittel bei Tieren, neue Thienylharnstoffe und -isoharnstoffe und ihre Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft leistungsfördernde Mittel für Tiere, die durch einen Gehalt an Thienylharnstoffen oder -isoharnstoffen der Formel I



in welcher
R¹, R², R³ die in der Beschreibung angegebene Bedeutung
haben,
gekennzeichnet sind.

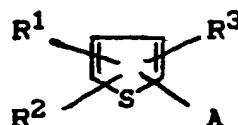
DE 3529247 A1

DE 3529247 A1

5 Patentansprüche

1. Verwendung von Thietylharnstoffen oder -isoharnstoffen der Formel I

10



I

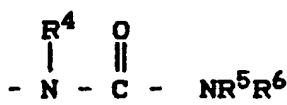
15

in welcher

20

A für die Reste Ia und Ib steht

25



Ia



Ib

30

R^1 für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy, Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste aus der Gruppe Alkyl, Acyl, Aroyl, Aryl steht,

35

R^2 für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy, Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste aus der Gruppe Acyl, Aroyl, Alkyl, Aryl steht,

5 R^1 und R^2 gemeinsam mit den angrinnzenden C-Atomen für einen gegebenenfalls substituierten gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring stehen, der gegebenenfalls eine Carbonylfunktion tragen kann,

10 R^3 für die Reste CN, COOR⁷, CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht,

15 R^4 für Wasserstoff oder Alkyl steht,

20 R^5 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,

25 R^6 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,

30 R^7 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

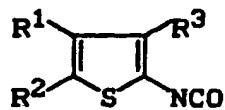
35 R^8 für Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl steht,

40 R^9 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

45 R^{10} für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

50 als leistungsfördernde Mittel für Tiere.

2. Thienylisocyanate der Formel III



III

in welcher

R^1 für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy, Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste aus der Gruppe Alkyl, Acyl, Aroyl, Aryl steht,

R^2 für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy, Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste aus der Gruppe Acyl, Aroyl, Alkyl, Aryl steht,

R^1 und R^2 gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für einen gegebenenfalls substituierten gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring stehen, der gegebenenfalls eine Carbonylfunktion tragen kann,

R^3 für die Reste $COOR^7$, $CONR^8R^9$, COR^{10} steht,

R^7 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Methyl, Cycloalkyl, C_{2-4} -Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

BAD C...

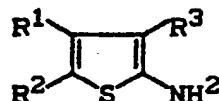
5 R⁸ für Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl steht,

10 R⁹ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

15 R¹⁰ für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht mit Ausnahme von 3-Methoxycarbonyl-thien-2-yl-isocyanat.

3. Verfahren zur Herstellung der Thienylisocyanate der Formel III gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man Thienylamine der Formel V

20



V

25 in welcher

R¹, R², R³ die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung besitzen,

30 mit Phosgen umsetzt.

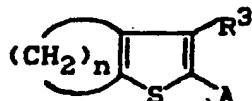
35

Le A 24 004

BAD ORIGINAL

. 5.

5 4. Thi nylharnstoff der -is harnstoff d r Formel VI



VI

10

in welcher

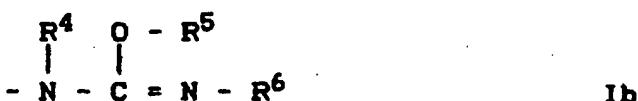
n für 3, 4, 5 oder 6 steht,

A für die Reste Ia und Ib steht

15



20



25

R^3 für den Fall, daß n für 3, 5, 6 steht, für die Reste CN, COOR^7 , CONR^8R^9 , COR^{10} steht und für den Fall, daß n für 4 steht, für die Reste COOCH_3 , $\text{COO}(\text{C}_2\text{-4-Alkenyl})$, CONR^8R^9 , COR^{10} steht,

30

 R^4 für Wasserstoff oder Alkyl steht,

R^5 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

35

Le A 24 004BAD O

.6.

5 R⁶ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Alkenyl,
gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

10 R⁷ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls sub-
stituiertes Aryl steht,

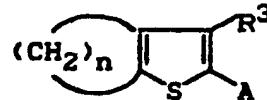
15 R⁸ für Wasserstoff Alkyl oder Cycloalkyl steht,

20 R⁹ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl
steht,

20 R¹⁰ für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gege-
benenfalls substituiertes Aryl steht.

5. **Verfahren zur Herstellung der Thienylharnstoffe oder
-isoharnstoffe der Formel VI**

25



VI

30

in welcher

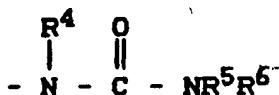
n für 3, 4, oder 6 steht,

35

Le A 24 004

BAD ORIGINAL

5 A für die Reste Ia und Ib steht



Ia

10



Ib

15 R³ für den Fall, daß n für 4, 5, 6 steht, für die Reste CN, COOR⁷, CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht und für den Fall, daß n für 4 steht, für die Reste COOCH₃, COO(C₂₋₄-Alkenyl), CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht,

20

R⁴ für Wasserstoff oder Alkyl steht,

R⁵ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,

25

R⁶ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,

30

R⁷ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

35

5 R^8 für Wass rst ff, Alkyl oder Cycloalkyl st ht,

10 R^9 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

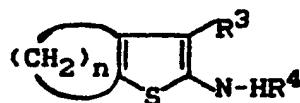
10

10 R^{10} für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

15

a) dadurch gekennzeichnet, daß man für den Fall, daß A für den Rest Ia steht und R^5 für Wasserstoff steht, Thienylamine der Formel VII

20



VII

in welcher

25

n , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Isocyanaten der Formel VIII

30

$OCN - R^6$

VIII

in welcher

35

R^6 die oben angegebene Bedeutung hat,

umsetzt, oder

Le A 24 004

BAD ORIGINAL

. 9.

5 b) wenn man für den Fall, daß A für den Rest Ia steht und R⁴ für Wasserstoff steht, Thienyl-isocyanate der Formel IX

10



IX

in welcher

15

n und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Aminen der Formel IV

20



IV

in welcher

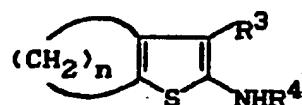
R⁵ und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben,

25

umsetzt, oder

c) wenn man für den Fall, daß A für den Rest Ib steht, Thienylamine der Formel VII

30



VII

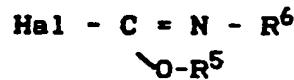
in welcher

35

n, R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben,

5

mit Imidokohlensäure st. rhalog niden der
Form 1 X



X

10

in welcher

R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben
und

15

Hal für Halogen steht,

umsetzt.

20 6.

Mittel zur Leistungsförderung von Tieren gekenn-
zeichnet durch einen Gehalt an Thienylharnstoffen
oder -isocharnstoffen der Formel I gemäß Anspruch 1.

25 7.

Tierfutter, Trinkwasser für Tiere, Zusätze für Tier-
futter und Trinkwasser für Tiere gekennzeichnet durch
einen Gehalt an Thienylharnstoffen oder -isocharnstof-
fen der Formel I gemäß Anspruch 1.

30 8.

Verwendung von Thienylharnstoffen oder -isocharnstof-
fen der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Leistungsför-
derung von Tieren.

35 9.

Verfahren zur Herstellung von Mitteln zur Leistungs-
förderung von Tieren, dadurch gekennzeichnet, daß man
Thienylharnstoffe oder -isocharnstoffe der Formel I

3529247

· 14 ·

5

gemäß Anspruch 1 mit Streck- und/oder Verdünnungsmitteln vermischt.

10. 10. Verfahren zur Herstellung von Tierfutter, Trinkwasser für Tiere oder Zusätze für Tierfutter und Trinkwasser

10 für Tiere, dadurch gekennzeichnet, daß man Tienyl-harnstoffe oder -isoharnstoffe der Formel I gemäß Anspruch 1 mit Futtermitteln oder Trinkwasser und gegebenenfalls weiteren Hilfstoffen vermischt.

15

20

25

30

35

12.

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
Konzernverwaltung RP
Patentabteilung

5090 Leverkusen, Bayerwerk
05.09.85 / Rt-he
II

Verwendung von Thienylharnstoffen und -isoharnstoffen als leistungsfördernde Mittel bei Tieren, neue Thienylharnstoffe und -isoharnstoffe und ihre Herstellung

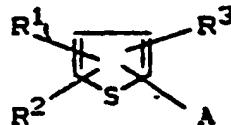
Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von teilweise bekannten Thienylharnstoffen und -isoharnstoffen als leistungsfördernde Mittel bei Tieren.

20 Thienylharnstoffe sind bereits bekannt geworden. Sie finden Verwendung als Herbizide und Pflanzenwachstumsregulatoren (vgl. DE-OS 2 040 579, 2 122 636, 2 627 935, 3 305 866, EP-OS 4 931).

25 Es ist jedoch nichts über ihren Einsatz als leistungsfördernde Mittel bei Tieren bekannt geworden.

1. Es wurde gefunden, daß Thienylharnstoffe und -isoharnstoffe der Formel I

30



35

in welcher

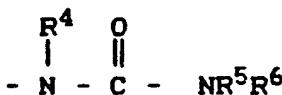
Le A 24 004

BAD ORIGINAL

- 12 -

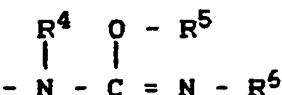
- 13 -

5 A für die Reste Ia und Ib steht



Ia

10



Ib

15 R¹ für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy, Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste aus der Gruppe Alkyl, Acyl, Aroyl, Aryl steht,

20 R² für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy, Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste aus der Gruppe Acyl, Aroyl, Alkyl, Aryl steht,

25 R¹ und R² gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für einen gegebenenfalls substituierten gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring stehen, der gegebenenfalls eine Carbonylfunktion tragen kann,

30 R³ für die Reste CN, COOR⁷, CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht,

R⁴ für Wasserstoff oder Alkyl steht,

35

Le A 24 004

BAD ORIGINAL

- 7 -

- 14 -

5 R⁵ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,

10 R⁶ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,

15 R⁷ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

20 R⁸ für Wasserstoff oder Alkyl oder Cycloalkyl steht,

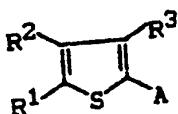
25 R⁹ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

R¹⁰ für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

25 hervorragende leistungsfördernde Wirkung bei Tieren besitzen. Thienylharnstoffe und -isoharnstoffe der Formel I sind z.T. bekannt.

30 Thienylharnstoffe der Formel II

35



11

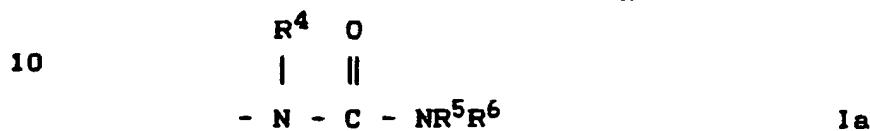
Le A 24 004

BAD ORIGINAL

15

5 in welcher

A für den Rest la steht



15 R¹ für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy, Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste aus der Gruppe Acyl, Aroyl, Aryl steht,

20 R^2 für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy, Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste aus der Gruppe Acyl, Aroyl, Alkyl, Aryl steht.

25 R¹ und R² gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für
einen gegebenenfalls substituierten gesättigten
oder ungesättigten carbocyclischen Ring stehen,
der gegebenenfalls eine Carbonylfunktion tragen
kann.

R³ für die Reste CN, COOR⁷, CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht,

R⁴ für Wasserstoff oder Alkyl steht.

35

- 5 -

. 16 .

5 R⁵ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls
substituiertes Aryl steht,

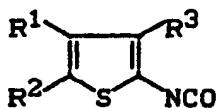
10 R⁶ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder
Heteroaryl steht,

15 R⁷ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls
substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,

20 R⁸ für Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl steht,

25 R⁹ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls
substituiertes Aryl steht,

30 R¹⁰ für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls
substituiertes Aryl steht,
können z.B. hergestellt werden, indem man Thienyl-
isocyanate der Formel III



in welcher

35 R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben.Le A 24 004

BAD ORIGINAL

- 6 -
• 17 •

5 mit Aminen der Formel IV



IV

in welcher

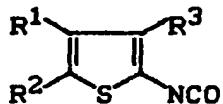
10

R⁵ und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt.

15 2. Es wurden die neuen Thienylisocyanate der Formel III gefunden

20



III

in welcher

25 R¹ für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy, Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste aus der Gruppe Alkyl, Acyl, Aroyl, Aryl steht,

30 R² für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy, Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste aus der Gruppe Alkyl, Acyl, Aroyl, Alkyl, Aryl steht,

35

L A 24 004

- 7 -

• 18 •

5 R^1 und R^2 g m insam mit den angrenz nden C-Atomen für einen gegebenenfalls substituierten gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring stehen, der gegebenenfalls eine Carbonylfunktion tragen kann,

10

R^3 für die Reste $COOR^7$, $CONR^8R^9$, COR^{10} steht,

15 R^7 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Methyl, Cycloalkyl, C_{2-4} -Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

R^8 für Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl steht,

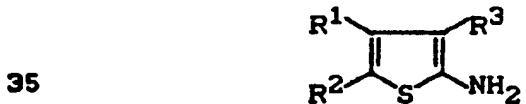
20 R^9 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

25 R^{10} für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

25

mit Ausnahme von 3-Methoxycarbonyl-thien-2-yl-isocyanat.

3. 30 Es wurde ferner gefunden, daß man die neuen Thienyl-isocyanate der Formel III gemäß 2 (oben) herstellen kann, indem man Thienylamine der Formel V



V

- 8 -

. 19.

5

in welch r

10 R^1, R^2, R^3 die in 2 (oben) angegebene Bedeutung haben,

10

mit Phosgen umsetzt.

4. Es wurden ferner die neuen Thiarylharnstoffe und -isocharnstoffe der Formel VI gefunden

15



VI

in welcher

20

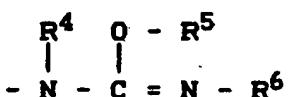
n für 3, 4, 5 oder 6 steht,

A für die Reste Ia und Ib steht

25



Ia



Ib

30

R^3 für den Fall, daß n für 3, 5, 6 steht, für die Reste CN, COOR⁷, CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht und für den Fall, daß n für 4 steht, für die Reste COOCH₃, COO(C₂₋₄-Alkenyl), CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht,

35

- 4 -

. 20 .

5 R⁴ für Wasserstoff oder Alkyl steht,

10 R⁵ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
 Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls
 substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,

15 R⁶ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
 Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls
 substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,

20 R⁷ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
 Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls
 substituiertes Aryl steht,

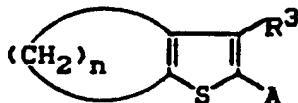
25 R⁸ für Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl steht.

30 R⁹ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
 Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl
 steht,

35 R¹⁰ für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht.

5. Es wurde ferner gefunden, daß man die Thienylharnstoffe oder -isocharnstoffe der Formel VI erhält,

30



VI

5 in welch r

n für 3, 4, 5 oder 6 steht,

A für die Reste Ia und Ib steht

10



15



20

R^3 für den Fall, daß n für 3,5,6 steht, für die Reste CN , COOR^7 , CONR^8R^9 , COR^{10} steht und für den Fall, daß n für 4 steht, für die Reste COOCH_3 , $\text{COO}(\text{C}_{2-4}\text{-Alkenyl})$, CONR^8R^9 , COR^{10} steht,

 R^4 für Wasserstoff oder Alkyl steht.

25

R^5 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,

30

R^6 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,

35

R^7 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

 R^8 für Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl steht.

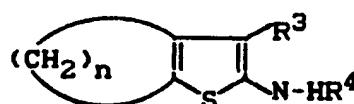
- 14 -

· 22 ·

5 R^9 für Wass rst ff, g g b nenfalls substitui rt s
Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl
steht,

10 R^{10} für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

15 a) wenn man für den Fall, daß A für den Rest Ia
steht und R^5 für Wasserstoff steht, Thienylamine
der Formel VII



VII

20 in welcher

n, R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben

25 mit Isocyanaten der Formel VIII



VIII

in welcher

30 R^6 die oben angegebene Bedeutung hat,

umsetzt, oder

35

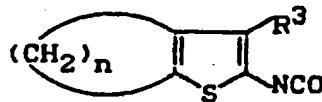
- 12 -

. 23 .

5

b) wenn man für den Fall, daß A für den Rest Ia steht und R⁴ für Wasserstoff steht, Thienyl-isocyanate der Formel IX

10



IX

in welcher

15

n und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Aminen der Formel IV



IV

20

in welcher

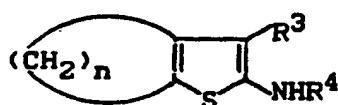
R⁵ und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben,

25

umsetzt, oder

c) wenn man für den Fall, daß A für den Rest Ib steht, Thienylamine der Formel VII

30



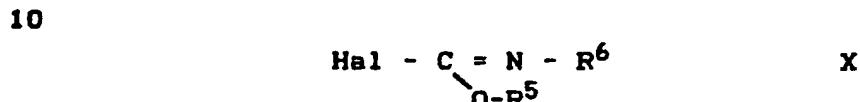
VII

in welcher

35

5 n , R^3 und R^4 di ob n ang g b ne Bed utung ha-
ben,

mit Imidokohlensäureesterhalogeniden der
Formel X



in welcher

15 R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben
und

Hal für Halogen steht,

20 umsetzt.

Es war völlig überraschend, daß die Thienylharnstoffe der
Formel I leistungsfördernde Eigenschaften bei Tieren auf-
weisen. Es gab aus dem Stand der Technik keinerlei Hinweis
25 auf diese neue Verwendung der teilweise bekannten Thienyl-
harnstoffe der Formel I.

Bevorzugt sind Thienylharnstoffe der Formel I in welcher
30 λ für die Reste Ia oder Ib steht,

R^1 für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, C_{1-4} -Alkoxy,
35 C_{1-4} -Alkylthio, gegebenenfalls substituiertes C_{1-6} -
Acyl, gegebenenfalls substituiertes Aroyl, insbe-

- 14 -

- 25 -

5 sond re Benzoyl, für gegebenenfalls durch Halogen, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkylthio, Aryl, insbesondere Phenyl, Aryloxy, insbesondere Phenoxy, Arylthio, insbesondere Phenylthio, Amino, C_{1-4} -Alkylamino, DiC_{1-4} -alkylamino, Arylamino, insbesondere Phenylamino substituiertes C_{1-6} -Alkyl sowie für Phenyl steht, wobei die Phenylreste gegebenenfalls einen oder mehrere der folgenden Substituenten tragen: Halogen, C_{1-4} -Alkyl, CN, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkylthio, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Amino, C_{1-4} -Alkylamino, Di-C_{1-4} - alkylamino, C_{1-4} -Alkoxyalkyl, C_{1-4} -Halogenalkyl, C_{1-4} -Halogenalkoxy, C_{1-4} -Halogenalkylthio, Methylendioxy oder Ethylendioxy, die gegebenenfalls halogensubstituiert sind, Acyl.

20 R^2 für die bei R^1 aufgeführten Reste steht.

25 R^1 und R^2 gemeinsam mit den angrenzenden beiden C-Atomen für gesättigte oder ungesättigte carbocyclische Reste mit 5-8 Ringgliedern steht, die gegebenenfalls durch OH, C_{1-4} -Alkyl, Halogen, Nitro, CN, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkylthio, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Amino, C_{1-4} -Alkylamino, C_{1-4} -Dialkylamino, C_{1-4} -Halogenalkyl, C_{1-4} -Halogenalkoxy, C_{1-4} -Halogenalkylthio, C_{1-4} -Alkoxyalkyl substituiert sind und einer der Ringglieder, die nicht an den Thiophenring gebunden sind, eine Carbonylfunktion ($\text{C} = \text{O}$) tragen kann: für den Fall, daß R^1 und R^2 mit den angrenzenden C-Atomen einen heterocyclischen Ring bilden, hat dieser 5 - 6 Ringglieder und trägt O, S oder N als Heteroatome.

35

. 26 .

5 R³ für die R ist CN, COOR⁷, CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht,

R⁴ für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht,

10 R⁵ für Wasserstoff, für gegebenenfalls durch Halogen,
C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, Aryl, insbesondere
Phenyl, Aryloxy, insbesondere Phenoxy, Arylthio,
insbesondere Phenylthio, Amino, C₁₋₄-Alkylamino,
Di-C₁₋₄-alkylamino substituiertes C₁₋₆-Alkyl,
C₃₋₈-Cycloalkyl, C₂₋₆-Alkenyl ferner für Phenyl
15 oder Naphthyl steht, wobei die Phenylreste ge-
gebenenfalls einen oder mehrere der folgenden
Substituenten tragen: Halogen, C₁₋₄-Alkyl, CN,
C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy,
Phenylthio, Amino, C₁₋₄-Alkylamino, Di-C₁₋₄-al-
20 kylamino, C₁₋₄-Alkoxyalkyl, C₁₋₄-Halogenalkyl,
C₁₋₄-Halogenalkoxy, C₁₋₄-Halogenalkylthio, Methy-
lendioxy oder Ethylendioxy, die gegebenenfalls
halogensubstituiert sind, sowie für Thienyl steht,
25 das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch
C₁₋₄-Alkyl, CN, Halogen, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl
substituiert ist, steht,

R⁶, R⁷ und R⁹ für die bei R⁵ angeführten Reste stehen,

30 R⁸ für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl
steht,

R₁₀ für die bei R⁵ angeführten Reste, mit Ausnahme von
35 Wasserstoff steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in
welcher

- 16 -

- 27 -

5 A für die R st Ia und Ib st ht.

10 R¹ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist, Phenyl, das gegebenenfalls durch C₁₋₄-Alkyl, Halogen, C₁₋₄-Halogenalkyl, insbesondere Trifluormethyl, C₁₋₄-Halogenalkoxy, insbesondere Trifluormethoxy substituiert ist, für Nitro, Acyl, insbesondere Acetyl, steht.

15 R² für die bei R¹ angegebenen Reste steht,

20 R¹ und R² gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für einen gesättigten 5-8-gliedrigen carbacyclischen Ring stehen, der gegebenenfalls durch C₁₋₄-Alkyl substituiert ist und gegebenenfalls an den Ringgliedern, die nicht an den Thiophenring gebunden sind, eine Carbonylfunktion tragen, sowie gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für einen annellierte Benzolring stehen, der gegebenenfalls durch Halogen, insbesondere Chlor, Nitro, C₁₋₄-Alkyl substituiert ist.

25 R³ für die Reste CN, COOR⁷, CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht,

R⁴ und R⁶ für Wasserstoff stehen,

30 R⁵ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₄-Alkylthio-C₁₋₄-alkyl, Cycloalkyl mit bis zu 8 C-Atomen, C₂₋₄-Alkenyl, Phenyl, das gegebenenfalls durch C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Halogenalkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Halogen, insbesondere Chlor, Nitro, substituiert ist, Naphthyl, Thienyl, das gegebenenfalls durch CN, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy carbonyl substituiert ist, steht,

5 R⁷ für Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, insb sonder Methyl,
Ethyl, n-, t-Butyl, C₂₋₄-Alkenyl, insbesondere Allyl,
sowie für Phenyl steht,

10 R⁸ für Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl steht,

R⁹ für Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, insbesondere Methyl,
Ethyl steht,

15 R¹⁰ für C₁₋₄-Alkyl, insbesondere Methyl, Phenyl steht.

Insbesondere seien Verbindungen der Formel I genannt, in
welcher

20 A für den Rest der Formel Ia steht,

R¹ für Wasserstoff, C₁₋₅-Alkyl, insbesondere Methyl,
Ethyl, Isopropyl, t-Butyl, n-Pentyl, Acetyl, Phenyl,
Nitro steht,

25 R² für die bei R¹ angeführten Reste steht,

30 R¹ und R² gemeinsam für einen an den Thiophenring ankon-
densierten Cyclopantan-, Cyclohexan-, Cycloheptan-,
Cyclooctan-, Cyclohexanon- oder Benzolring stehen,
die gegebenenfalls durch C₁₋₄-Alkyl, insbesondere
Methyl, Halogen, insbesondere Chlor, Nitro substi-
tuiert sein können, stehen,

35 R³ für die Reste CN, CONR⁸R⁹, COOR⁷, COR¹⁰ steht.

- 18 -

. 29 .

5 R⁴ und R⁶ für Wasserstoff stehen,

10 R⁵ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, Cycloalkyl mit bis zu 6 C-Atomen, Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, insbesondere Chlor, Nitro, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl substituiert ist, steht,

15 R⁷ für Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, n-, t-Butyl, C₂₋₄-Alkenyl insbesondere Alkyl, sowie für Phenyl steht,

R⁸ für Wasserstoff steht,

R⁹ für Wasserstoff oder Methyl steht,

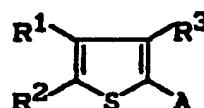
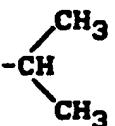
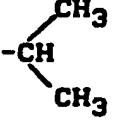
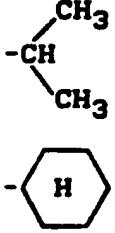
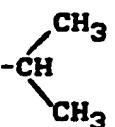
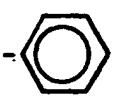
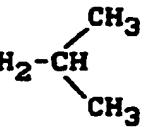
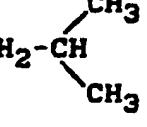
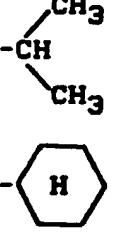
20 R¹⁰ für Methyl oder Phenyl steht.

25

30

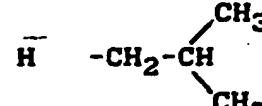
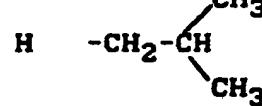
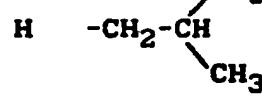
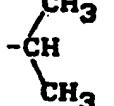
35

5 Im inz. in n s i e n n b n den in den Beispielen genannt n
die folgenden Verbindungen genannt:

10			A = -NH-CO-NHR ⁶	
	R ¹	R ²		R ⁶
15	H		3-CO ₂ Et	-CH ₃
20	H		3-CO ₂ Et	
25	H		3-CO ₂ Et	
30	H		3-CO ₂ Et	-CH ₃
35	H		3-CO ₂ Et	

- 20 -

34.

5	R ¹	R ²	R ³	R ⁶
10	H		3-CO ₂ Et	- 
15	H		3-CO ₂ Et	sec-Butyl
20	H		3-CO ₂ Et	tert.-Butyl
25	-CH ₃	-Et	3-CO ₂ Et	
30	-CH ₃	-Et	3-CO ₂ Et	- 
35	-CH ₂ ³		CONH ₂	CH ₃
	-CH ₂ ³		CONH ₂	1-Propyl
	-CH ₂ ³		CONH ₂	n-Butyl
	-CH ₂ ³		CONH ₂	Cyclohexyl
	-CH ₂ ³		CONH ₂	Phenyl
	-CH ₂ ³		CONH ₂	4-Chlorphenyl
	-CH ₂ ⁴		CONHC ₂ H ₅	CH ₃
	-CH ₂ ⁴		CONHC ₂ H ₅	1-Propyl
	-CH ₂ -S-CH ₂ CH ₂ ⁺		CONH ₂	CH ₃
	-CH ₂ -O-CH ₂ CH ₂ ⁺		CONH ₂	CH ₃
	-CH ₂ -NH-CH ₂ CH ₂ ⁺		COOC ₂ H ₅	CH ₃

- 21 -

• 32 •

5

 $\text{A} = -\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$

	R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
	CH_2CH_2	COOCH_3	CH_3	CH_3	
10	CH_2CH_2	COOCH_3	CH_3	C_2H_5	
	CH_2CH_2	COOCH_3	C_2H_5	C_2H_5	
	CH_2CH_2	CONH_2	CH_3	CH_3	
	CH_2CH_2	CONH_2	CH_3	C_2H_5	
	CH_2CH_2	CONH_2	C_2H_5	C_2H_5	
15	CH_2CH_2	CN	CH_3	CH_3	
	CH_2CH_2	CN	CH_3	C_2H_5	
	CH_2CH_2	CN	C_2H_5	C_2H_5	
	CH_2CH_2	COOCH_3	CH_3	CH_3	
	CH_2CH_2	COOCH_3	CH_3	C_2H_5	
20	CH_2CH_2	COOCH_3	C_2H_5	C_2H_5	
	CH_2CH_2	COOCH_3	CONH_2	CH_3	
	CH_2CH_2	COOCH_3	CONH_2	CH_3	
	CH_2CH_2	COOCH_3	CONH_2	C_2H_5	
	CH_2CH_2	CN	CH_3	CH_3	
25	CH_2CH_2	CN	C_2H_5	CH_3	

	R^1	R^2	R^3	R^6 ($\text{R}^5 = \text{H}$)
30	H	$-\text{CH}_3$	$3-\text{CO}_2\text{Et}$	
	H	$-\text{CH}_3$	$3-\text{CO}_2\text{Et}$	$-\text{CH}_3$
35	H	$-\text{CH}_3$	$3-\text{CO}_2\text{Et}$	
	H	$-\text{CH}_3$	$3-\text{CO}_2\text{Et}$	

- 22 -

. 33 .

S	R ¹	R ²	R ³	R ⁶
10		H		-CH ₃
15		H		-
20	H	-Et	3-CO ₂ Et	-CH ₃
	H	-Et	3-CO ₂ Et	
25	H	-Et	3-CO ₂ Et	
	H	-Et	3-CO ₂ Et	-
30	H	-Et	3-CO ₂ Et	tert.-Butyl
	H	-Et	3-CO ₂ Et	(R ⁵) (R ⁶)
35	-Et	-CH ₃	3-CO ₂ Et	-CH ₃ , -CH ₃

- 23 -

• 34 •

5	R ¹	R ²	R ³	R ⁶
10	CH ₃	H	COOC ₂ H ₅	CH ₃
	CH ₃	H	COOC ₂ H ₅	i-Propyl
	CH ₃	H	COOC ₂ H ₅	i-Butyl
	CH ₃	H	COOC ₂ H ₅	Cyclopentyl
	CH ₃	H	COOC ₂ H ₅	Cyclohexyl
	CH ₃	H	COOC ₂ H ₅	Phenyl
15	CH ₃	H	COOC ₂ H ₅	4-Methoxyphenyl
	H	n-C ₅ H ₁₁	COOC ₂ H ₅	CH ₃
	H	n-C ₅ H ₁₁	COOC ₂ H ₅	i-Propyl
	H	n-C ₅ H ₁₁	COOC ₂ H ₅	i-Butyl
	H	n-C ₅ H ₁₁	COOC ₂ H ₅	Cyclopentyl
20	H	n-C ₅ H ₁₁	COOC ₂ H ₅	Cyclohexyl
	H	n-C ₅ H ₁₁	COOC ₂ H ₅	Phenyl
	H	n-C ₅ H ₁₁	COOC ₂ H ₅	4-Chlorphenyl
	H	n-C ₅ H ₁₁	COOC ₂ H ₅	4-Methoxyphenyl
	H	Phenyl	3-COOOC ₂ H ₅	Cyclopropyl

25 O-R⁵
|
A = -NH-C=NR⁶

	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
30					
	-CH ₃	-CH ₃	3-CO ₂ Et	-Et	-CH ₃
35	-H	- 	3-CO ₂ Et	-Et	-CH ₃
	-H	-H	3-CO ₂ Et	-Me	- 

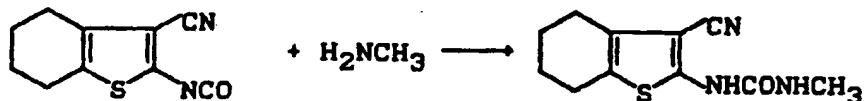
• 35 •

5 Di Thienylharnstoff d r F rm I I sind teilw iss bekannt.
Sie lassen sich analog zu bekannten Verfahren herstellen
(DE-OS 2 122 636, 2 627 935).

10 Die Thienylverbindungen der Formel II, in welcher der Rest A für den Harnstoffrest der Formel Ia in 2-Stellung des Thienylrings steht, lassen sich besonders vorteilhaft herstellen, indem man Thienyl-2-isocyanat der Formel III mit den Aminen der Formel IV umsetzt (vgl. Verfahren 2 oben).

15 Verwendet man 2-Isocyanato-3-cyano-4,5-tetramethylen-thiophen und Methylamin, lässt sich der Reaktionsverlauf durch folgendes Reaktionsschema darstellen:

20



25

Als Verbindungen der Formel III werden bevorzugt diejenigen eingesetzt, die in den Substituenten R¹, R² und R³ die bei den Verbindungen der Formel I genannten bevorzugten Bedeutungen besitzen. Die Verbindungen der Formel III sind neu. Ihre Herstellung erfolgt nach dem unter 4 angegebenen Verfahren, das weiter unten näher erläutert wird.

Im einzelnen seien neben den in den Beispielen genannten die folgenden Verbindungen der Formel III genannt:

35

. 36 .

5 2-Isocyanato-3-cyano-thiophen
 2-Isocyanato-3-carboxy-5-isobutyl-thiophen
 2-Isocyanato-3-cyano-4,5-trimethylen-thiophen
 2-Isocyanato-3-methoxycarbonyl-4,5-trimethylen-thiophen
 2-Isocyanato-3-ethoxycarbonyl-4,5-trimethylen-thiophen
 10 2-Isocyanato-3-t-butoxycarbonyl-4,5-trimethylen-thiophen
 2-Isocyanato-3-cyano-4,5-pentamethylen-thiophen
 2-Isocyanato-3-methoxycarbonyl-4,5-pentamethylen-thiophen
 2-Isocyanato-3-ethoxycarbonyl-4,5-pentamethylen-thiophen
 15 2-Isocyanato-3-t-butoxycarbonyl-4,5-pentamethylen-thiophen
 2-Isocyanato-3-carbethoxy-5-phenyl-thiophen
 2-Isocyanato-3-carbethoxy-4-methyl-5-phenyl-thiophen

Als Verbindungen der Formel IV werden bevorzugt diejenigen eingesetzt, die in den Substituenten R⁵ und R⁶ die bei 20 den Verbindungen der Formel I genannten bevorzugten Bedeutungen haben. Die Verbindungen der Formel IV sind bekannte Verbindungen der organischen Chemie.

25 Im einzelnen seien folgende Verbindungen der Formel IV genannt:

Ammoniak, Methylamin, Dimethylamin, Ethylamin, Diethylamin, n-Propylamin, Di-n-propylamin, Isopropylamin, Di-isopropylamin, n-Butylamin, i-Butylamin, sec-Butylamin, t-Butylamin, Cyclopentylamin, Cyclohexylamin, Anilin, 30 2-Chloranilin, 3-Chloranilin, 4-Chloranilin, 2-Nitroanilin, 3-Nitroanilin, 4-Nitroanilin, 2-Methylanilin, 3-Methylanilin, 4-Methylanilin, 2-Methoxyanilin, 3-Methoxyanilin, 4-Methoxyanilin, 2-Trifluormethylanilin, 35 3-Trifluormethylanilin, 4-Trifluormethylanilin.

- 26 -

. 37 .

5 Zur Herstellung der Thienylharnstoffe der Formel II werden die Thienylisocyanate der Formel III und die Amine der Formel IV in etwa äquimolaren Mengen umgesetzt. Ein Überschuß der einen oder der anderen Komponente bringt keine wesentlichen Vorteile.

10

Die Umsetzung kann mit oder ohne Verdünnungsmittel erfolgen. Als Verdünnungsmittel seien genannt:

15 Alle inerten organischen Lösungsmittel. Hierzu gehören insbesondere aliphatische und aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Petrolether, Benzin, Ligroin, Benzol, Toluol, Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol und o-Dichlorbenzol,

20 ferner Ether wie Diethyl- und Dibutylether, Glykoldimethylether und Diglykoldimethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, weiterhin Ketone, wie Aceton, Methylethyl-, Methylisopropyl- und Methylisobutylketon, außerdem Ester, wie Essigsäure-methylester und -ethylester, ferner Nitri-

25 le, wie z.B. Acetonitril und Propionitril, Benzonitril, Glutarsäuredinitril, darüber hinaus Amide, wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, sowie Dimethylsulfoxid, Tetramethylensulfon und Hexamethylphosphorsäuretriamid.

30

35 Zur Beschleunigung des Reaktionsverlaufs können Katalysatoren zugesetzt werden. Als solche sind geeignet: z.B. tertiäre Amine wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, Triethylamin, Triethylendiamin, Trimethylen-tetrahydro-pyridimidin; ferner Zinn-II- und Zinn-IV-Verbindungen

38.

5 wie Zinn-II-octoat oder Zinn-IV- chlorid. - Die als R - aktionsbeschleuniger genannte tertiäre Amin, z.B. Pyridin, können auch als Lösungsmittel verwendet werden.

10 Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Temperaturbereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen 0°C und 120°C, vorzugsweise zwischen 20° und 70°C.

15 Normalerweise arbeitet man unter Normaldruck, jedoch kann es zweckmäßig sein, z.B. beim Einsatz niedrig siedender Amine, in geschlossenen Gefäßen unter Druck zu arbeiten.

20 Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man die Ausgangsstoffe im allgemeinen in stöchiometrischen Verhältnissen ein, günstig ist jedoch ein geringer Überschuß des Amins. Die Katalysatoren werden vorzugsweise in Mengen von 0,01 bis 0,1 Mol pro Mol der Reaktionskomponenten angewandt, jedoch sind auch größere Mengen, z.B. der tertiären Amine, anwendbar.

25

Die Reaktionsprodukte werden isoliert, indem man aus den entsprechenden Lösungsmitteln direkt ausfallende Produkte filtriert oder indem man das Lösungsmittel abdestilliert.

30 Wie bereits erwähnt sind die Thienylisocyanate der Formel III neu. Bevorzugt sind Thienylisocyanate der Formel III, die in den Substituenten R¹-R³, die bei den Verbindungen der Formel I für die Substituenten R¹-R³ angegebenen be-

35

L A 24 004

ORIGINAL INJECTED

5 vorzugsweise Bedeutung haben. B vorzugsweise Verbindungen der Formel III sind im einzelnen die im Verfahren 2 angegebenen Verbindungen.

10 Thienylisocyanate der Formel III lassen sich durch Umsetzung der entsprechenden Thienylamine der Formel V mit Phosgen herstellen. Verwendet man 2-Amino-3-acetyl-4,5-tetramethylen-thiophen und Phosgen, lässt sich der Reaktionsablauf durch folgendes Reaktionsschema darstellen:

15



20 Als Thienylamine der Formel V werden bevorzugt diejenigen eingesetzt, die in den Substituenten R¹-R³ die bei den Verbindungen der Formel I angegebenen bevorzugten Bedeutungen haben. Die Verbindungen der Formel V sind bekannt oder lassen sich analog zu bekannten Verfahren herstellen (K. Gewald et al. Chem. Ber. 98 (1965), S. 3571, Chem. Ber. 99 (1966), S. 94, EP-OS 4 931).

Im einzelnen seien folgende Verbindungen der Formel V genannt:

2-Amino-3-cyano-4,5-trimethylen-thiophen

30 2-Amino-3-methoxycarbonyl-4,5-trimethylen-thiophen

2-Amino-3-ethoxycarbonyl-4,5-trimethylen-thiophen

2-Amino-3-t-butoxy-carbonyl-4,5-trimethylen-thiophen

2-Amino-3-cyano-4,5-tetramethylen-thiophen

2-Amino-3-methoxycarbonyl-4,5-tetramethylen-thiophen

35

- 29 -

. 40 .

5 2-Amino-3-ethoxycarbonyl-4,5-tetramethyl n-thiophen
 2-Amino-3-t-butoxycarbonyl-4,5-tetramethylen-thiophen
 2-Amino-3-cyano-4,5-pentamethylen-thiophen
 2-Amino-3-methoxycarbonyl-4,5-pentamethylen-thiophen
 2-Amino-3-ethoxycarbonyl-4,5-pentamethylen-thiophen
 10 2-Amino-3-t-butoxycarbonyl-4,5-pentamethylen-thiophen
 2-Amino-3-carbethoxy-4-methyl-5-phenyl-thiophen
 2-Amino-3-carbethoxy-4-methyl-5-ethyl-thiophen
 2-Amino-3-carbethoxy-5-n-butyl-thiophen
 2-Amino-3-carbethoxy-5-isobutyl-thiophen
 15 2-Amino-3-carbethoxy-4-ethyl-5-methyl-thiophen
 2-Amino-3-carbethoxy-5-phenyl-thiophen
 2-Amino-3-carbethoxy-5-ethylthiophen
 2-Amino-3-carbethoxy-5-isopropylthiophen
 20 20 Die Umsetzung der Amine der Formel V mit Phosgen kann mit
 oder ohne Verdünnungsmittel erfolgen.

Als Verdünnungsmittel seien genannt: inerte organische
 Lösungsmittel, insbesondere aliphatische und aromatische,
 25 gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Pen-
 tan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Petrolether, Benzin, Li-
 groin, Benzol, Toluol, Methylenchlorid, Ethylenchlorid,
 Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol, o-Dichlor-
 benzol.

30 Die Umsetzung erfolgt bei -20 bis +180°C, bevorzugt bei
 -10 bis +100°C. Es kann bei Normaldruck oder bei erhöhtem
 Druck gearbeitet werden.

35

L A 24 004

ORIGINAL INSPECTED

5 Di Ausgangsstoffe werden in äquimolar n M ng n ing -
setzt, bevorzugt ist ein Überschuß an Phosgen von 2-3 Mol
pro Mol Amin der Formel V.

Die Reaktion wird ohne oder in Gegenwart von Säurebinde-
10 mitteln durchgeführt. Säurebindemittel sind bevorzugt z.B.
tertiäre Amine wie Pyridin, Dimethylanilin.

Die Amine der Formel V werden zu einer Lösung von Phosgen
zugegeben und gegebenenfalls unter weiterem Einleiten von
15 Phosgen umgesetzt. Die Umsetzung kann auch ohne Lösungs-
mittel durchgeführt werden.

Wie bereits erwähnt, sind die Thienylharnstoffe der Formel
VI neu.

20

Bevorzugt sind Thienylharnstoffe der Formel VI, in der die
Reste R³ und A die bei den Verbindungen der Formel I ange-
gebenen bevorzugten Bedeutungen haben. Im einzelnen seien
die weiter vorne aufgeführten Thienylharnstoffe genannt.

25

Thienylharnstoffe der Formel VI, in welcher A für den Rest
Ia steht und R⁴ für Wasserstoff steht, lassen sich nach
dem weiter oben beschriebenen Verfahren aus den entspre-
chenden Thienylisocyanaten und den entsprechenden Aminen
30 herstellen. Einzelheiten dieses Verfahrens sind bereits
weiter oben angegeben.

Thienylharnstoffe der Formel VI, in welcher A für den Rest
Ia steht und R⁵ für Wasserstoff steht, lassen sich aus den
35

Le A 24 004

ORIGINAL INSPECTED

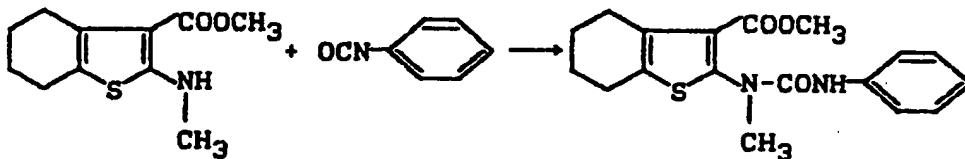
- 61 -

· 42 ·

5 entsprechend n Thienylamin n der Form I VII durch Umsetzung mit Isocyanaten der Formel VIII herstellen. Verwendet man 2-Methylamino-3-methoxycarbonyl-4,5-trimethylenthio-phen und Phenylisocyanat, lässt sich der Reaktionsablauf durch das folgende Reaktionsschema wiedergeben:

10

15



Die als Ausgangsprodukte zu verwendenden Thienylamine der Formel VII sind bekannt oder lassen sich analog zu bekannten Verfahren herstellen (K. Gewald Chem. Ber. 98 (1965), S. 3571, Chem. Ber. 99 (1966), S. 94, EP-OS 4 931, G. Coppola et.al. J. Heterocycl. Chem. 1982, S. 717).

Es werden bevorzugt die Thienylamine der Formel VII eingesetzt, die in den Substituenten R³ und R⁴ die bei den Verbindungen der Formel I angegebenen bevorzugten Bedeutungen haben.

Im einzelnen seien die auf Seite 28 und 29 aufgeführten Verbindungen der Formel VII genannt.

35

Le A 24 004

ORIGINAL INSPECTED

- 22 -

. 43.

5 Die als Ausgangsprodukte zu verwendenden Is cyanate sind bekannt. Als Beispiele seien im einzelnen genannt: Methyl-
 10 isocyanat, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Iso-
 butyl-, tert.-Butyl- und Phenylisocyanat, 3-Chlorphenyl-
 15 isocyanat, 4-Chlorphenylisocyanat, 2,6-Dichlorphenyliso-
 cyanat.

Die erfundungsgemäße Umsetzung zwischen den Thienylaminen und den Isocyanaten führt man vorzugsweise in Gegenwart eines Verdünnungsmittels durch. Als solche eignen sich
 15 alle inerten organischen Lösungsmittel. Hierzu gehören insbesondere aliphatische und aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Petrolether, Benzin, Ligroin, Benzol, Toluol, Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Chloroform,
 20 Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol und o-Dichlorbenzol, ferner Ether wie Diethyl- und Dibutylether, Glykoldimethylether und Diglykoldimethylester, Tetrahydrofuran und Dioxan, weiterhin Ketone, wie Aceton, Methylethyl-, Methylisopropyl- und Methylisobutylketon, außerdem Ester, wie Essigsäure-methylester und -ethylester, ferner Nitri-
 25 le, wie z.B. Acetonitril und Propionitril, Benzonitril, Glutarsäuredinitril, darüber hinaus Amide, wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, sowie Dimethylsulfoxid, Tetramethylensulfon und Hexame-
 30 thylphosphorsäuretriamid.

Zur Beschleunigung des Reaktionsverlaufs können Katalysatoren zugesetzt werden. Als solche sind geeignet: z.B. tertiäre Amine wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin,
 35

- 44 .

5 Tri thylamin, Triethyl ndiamin, Trim thylen-t trahydro-pyrimidin; ferner Zinn-II- und Zinn-IV-Verbindungen wie Zinn-II-octoat oder Zinn-IV- chlorid. - Die als Reaktionsbeschleuniger genannten tertiären Amine, z.B. Pyridin, können auch als Lösungsmittel verwendet werden.

10

Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Temperaturbereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen 0°C und 120°C, vorzugsweise zwischen 20° und 70°C.

15

Normalerweise arbeitet man unter Normaldruck, jedoch kann es zweckmäßig sein, z.B. beim Einsatz niedrig siedender Isocyanate, in geschlossenen Gefäßen unter Druck zu arbeiten.

20

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man die Ausgangsstoffe im allgemeinen in stöchiometrischen Verhältnissen ein, günstig ist jedoch ein geringer Überschuß des Isocyanats. Die Katalysatoren werden 25 vorzugsweise in Mengen von 0,01 bis 0,1 Mol pro Mol der Reaktionskomponenten angewandt, jedoch sind auch größere Mengen, z.B. der tertiären Amine, anwendbar.

30

Die Reaktionsprodukte werden isoliert, indem man aus den entsprechenden Lösungsmitteln direkt ausfallende Produkte filtriert oder indem man das Lösungsmittel abdestilliert.

35

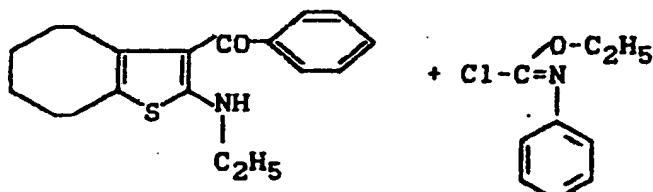
Thienylisocharnstoffe der Formel VI, in welcher A für den Rest Ib steht, lassen sich aus den entsprechenden Thienylaminen der Formel VII durch Umsetzung mit den entsprechenden Imidokohlensäureesterhalogeniden der Formel X her-

- 24 -

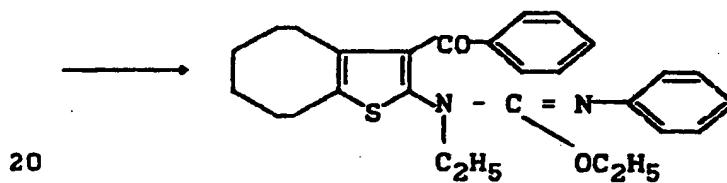
45

⁵ stellen. Verwendet man 2-Ethylamino-3-benzoyl-4,5-hexamethylenthiophen und N-Phenyl-imidokohlensäureethylesterchlorid, lässt sich der Reaktionsablauf durch das folgende Reaktionsschema wiedergeben:

10



15



Es werden bevorzugt die weiter oben als bevorzugt angegebenen Thienylamine eingesetzt.

25 Imidokohlensäureesterhalogenide sind bekannt.

In Formel X haben R⁵ und R⁶ bevorzugt die weiter oben angegebenen bevorzugten Bedeutungen.

30 Halogen steht insbesondere für Chlor.

Im einzelnen seien folgende Imidokohlensäureesterhalogenide genannt: N-Methylimidokohlensäureethylesterchlorid, N-Ethyl-imidokohlensäureethylesterchlorid, N-Propyl-imido-35 kohlensäureestermethylesterchlorid, N-Phenylimidokohlensäureethylesterchlorid.

. 46 .

5 Die Umsetzung erfolgt gegebenenfalls in Gegenwart von Säureakzeptoren, Katalysatoren und Verdünnungsmitteln.

Die Verbindungen der Formel VII und X werden bevorzugt äquimolar eingesetzt. Ein Überschuß der einen oder anderen 10 Komponente bringt keinen wesentlichen Vorteil.

Als Verdünnungsmittel kommen alle inerten organischen Lösungsmittel in Frage. Hierzu gehören insbesondere aliphatische und aromatische, gegebenenfalls halogenierte 15 Kohlenwasserstoffe, wie Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Petrolether, Benzin, Ligroin, Benzol, Toluol, Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol und o-Dichlorbenzol, ferner Ether wie Diethyl- und Dibutylether, Glykoldimethylether und Di- 20 glykoldimethylester, Tetrahydrofuran und Dioxan, weiterhin Ketone, wie Aceton, Methylethyl-, Methylisopropyl- und Methylisobutylketon, außerdem Ester, wie Essigsäure-methylester und -ethylester, ferner Nitrile, wie z.B. Acetonitril und Propionitril, Benzonitril, Glutarsäuredinitril, 25 darüber hinaus Amide, wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, sowie Dimethylsulfoxid, Tetramethylensulfon und Hexamethylphosphorsäuretriamid.

30 Als Säureakzeptoren können alle üblichen Säurebindemittel verwendet werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalicarbonate, -hydroxide oder -alkoholate, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, Natrium- und Kaliumhydroxid, Natrium- und Kaliummethylat bzw. -ethylat, ferner aliphatische, aromatische oder heterocyclische Amine, beispielsweise Trime- 35

5 thylamin, Triethylamin, Tributylamin, Dimethylanilin, Dimethylbenzylamin, Pyridin und 4-Dimethylaminopyridin.

Als Katalysatoren können Verbindungen verwendet werden, welche gewöhnlich bei Reaktionen in Zweiphasensystemen aus

10 Wasser und mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmitteln zum Phasentransfer von Reaktanden dienen (Phasentransferkatalysatoren). Als solche sind vor allem Tetraalkyl- und Trialkylaralkyl-ammoniumsalze mit vorzugsweise 1 bis 10, insbesondere 1 bis 8 Kohlenstoffen je

15 Alkylgruppe, vorzugsweise Phenyl als Arylbestandteil der Aralkylgruppe und vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkylteil der Aralkylgruppen bevorzugt. Hierbei kommen vor allem die Halogenide, wie Chloride, Bromide und Iodide, vorzugsweise die Chloride

20 und Bromide in Frage. Beispielhaft seien Tetrabutylammoniumbromid, Benzyl-triethylammoniumchlorid und Methyltrioctylammoniumchlorid genannt.

25 Die Reaktionstemperatur wird zwischen etwa 0°C und 130°C, vorzugsweise zwischen etwa 20°C und 60°C gehalten. Das Verfahren wird vorzugsweise bei Normaldruck durchgeführt. Die Aufarbeitung erfolgt in üblicher Weise.

30 Die Wirkstoffe werden als Leistungsförderer bei Tieren zur Förderung und Beschleunigung des Wachstums, der Milch- und Wollproduktion, sowie zur Verbesserung der Futterverwertung, der Fleischqualität und zur Verschiebung des

. 48 .

5 Fl isch-F tt-Verhältnisses zugunsten von Fleisch ing - setzt. Die Wirkstoffe werden bei Nutz-, Zucht-, Zier- und Hobbytieren verwendet.

Zu den Nutz- und Zuchttieren zählen Säugetiere wie z.B.
 10 Rinder, Schweine, Pferde, Schafe, Ziegen, Kaninchen, Hasen, Damwild, Pelztiere wie Nerze, Chinchilla, Geflügel wie z.B. Hühner, Puten, Gänse, Enten, Tauben, Fische wie z.B. Karpfen, Forellen, Lachse, Aale, Schleien, Hechte, Reptilien wie z.B. Schlangen und Krokodile.
 15

Zu den Zier- und Hobbytieren zählen Säugetiere wie Hunde und Katzen, Vögel wie Papageien, Kanarienvögel, Fische wie Zier- und Aquarienfische z.B. Goldfische.

20 Die Wirkstoffe werden unabhängig vom Geschlecht der Tiere während allen Wachstums- und Leistungsphasen der Tiere eingesetzt. Bevorzugt werden die Wirkstoffe während der intensiven Wachstums- und Leistungsphase eingesetzt. Die intensive Wachstums- und Leistungsphase dauert je nach
 25 Tierart von einem Monat bis zu 10 Jahren.

Die Menge der Wirkstoffe, die den Tieren zur Erreichung des gewünschten Effektes verabreicht wird, kann wegen der günstigen Eigenschaften der Wirkstoffe weitgehend variiert
 30 werden. Sie liegt vorzugsweise bei etwa 0,001 bis 50 mg/kg insbesondere 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Die passende Menge des Wirkstoffs sowie die passende Dauer der Verabreichung hängen insbesondere von der Art, dem Alter, dem Geschlecht, dem Gesundheitszustand und der Art der
 35 Haltung und Fütterung der Tiere ab und sind durch jeden Fachmann leicht zu ermitteln.

49.

5 Die Wirkstoffe werden den Tieren nach den üblichen Methoden verabreicht. Die Art der Verabreichung hängt insbesondere von der Art, dem Verhalten und dem Gesundheitszustand der Tiere ab.

10 Die Wirkstoffe können einmalig verabreicht werden. Die Wirkstoffe können aber auch während der ganzen oder während eines Teils der Wachstumsphase temporär oder kontinuierlich verabreicht werden. Bei kontinuierlicher Verabreichung kann die Anwendung ein- oder mehrmals täglich in regelmäßigen oder unregelmäßigen Abständen erfolgen.

15 Die Verabreichung erfolgt oral oder parenteral in dafür geeigneten Formulierungen oder in reiner Form. Orale Formulierungen sind Pulver, Tabletten, Granulat, Doenche, Boli sowie Futtermittel, Prämixe für Futtermittel, Formulierungen zur Verabreichung über Trinkwasser.

20 Die oralen Formulierungen enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 0,01 ppm - 100 %, bevorzugt von 0,01 ppm - 1 %.

25 Parenterale Formulierungen sind Injektionen in Form von Lösungen, Emulsionen und Suspensionen, sowie Implantate.

30 Die Wirkstoffe können in den Formulierungen allein oder in Mischung mit anderen Wirkstoffen, Mineralsalzen, Spurenelementen, Vitaminen, Eiweißstoffen, Farbstoffen, Fetten oder Geschmacksstoffen vorliegen.

• 50 •

5 Die Konzentration der Wirkstoffe im Futter beträgt normalerweise etwa 0,01-500 ppm, bezüglich 0,1-50 ppm.

Die Wirkstoffe können als solche oder in Form von Prämixen oder Futterkonzentraten dem Futter zugesetzt werden.

10

Beispiel für die Zusammensetzung eines Kükenaufzuchtfutters, das erfahrungsgemäß Wirkstoff enthält:

15 200 g Weizen, 340 g Mais, 361 g Sojaschrot, 60 g Rinderfett, 15 g Dicalciumphosphat, 10 g Calciumcarbonat, 4 g jodiertes Kochsalz, 7,5 g Vitamin-Mineral-Mischung und 2,5 g Wirkstoff-Prämix ergeben nach sorgfältigem Mischen 1 kg Futter.

20 20 In einem kg Futtermischung sind enthalten:

600 I.E. Vitamin A, 100 I.E. Vitamin D₃, 10 mg Vitamin E, 1 mg Vitamin K₃, 3 mg Riboflavin, 2 mg Pyridoxin, 20 mcg Vitamin B₁₂, 5 mg Calciumpantothenat, 30 mg Nikotinsäure, 200 mg Cholinchlorid, 200 mg Mn SO₄ x H₂O, 25 140 mg Zn SO₄ x 7 H₂O, 100 mg Fe SO₄ x 7 H₂O und 20 mg Cu SO₄ x 5 H₂O.

2,5 g Wirkstoff-Prämix enthalten z.B. 10 mg Wirkstoff, 1 g DL-Methionin, Rest Sojabohnenmehl.

30

35

• 51 •

5 Beispiel für die Zusammensetzung eines Schweineaufzuchtfutters, das erfindungsgemäßen Wirkstoff enthält:

630 g Futtergetreideschrot (zusammengesetzt aus 200 g Mais, 150 g Gerste-, 150 g Hafer- und 130 g Weizenschrot),

10 80 g Fischmehl, 60 g Sojaschrot, 60 g Tapiokamehl, 38 g Bierhefe, 50 g Vitamin-Mineral-Mischung für Schweine, 30 g Leinkuchenmehl, 30 g Maiskleberfutter, 10 g Sojaöl, 10 g Zuckerrohrmelasse und 2 g Wirkstoff-Prämix (Zusammensetzung z.B. wie beim Kükenfutter) ergeben nach sorgfältigem Mischen 1 kg Futter.

Die angegebenen Futtergemische sind zur Aufzucht und Mast von vorzugsweise Küken bzw. Schweinen abgestimmt, sie können jedoch in gleicher oder ähnlicher Zusammensetzung

20 auch zur Fütterung anderer Tiere verwendet werden.

25

30

35

5 Beispiel A**Ratten-Fütterungsversuch**

Weibliche Laborratten 90-110 g schwer vom Typ SPF Wistar
10 (Züchtung Hagemann) werden ad lib mit Standard Ratten-
futter, das mit der gewünschten Menge Wirkstoff versetzt
ist, gefüttert. Jeder Versuchsansatz wird mit Futter der
identischen Charge durchgeführt, so daß Unterschiede in
der Zusammensetzung des Futters die Vergleichbarkeit der
15 Ergebnisse nicht beeinträchtigen können.

Die Ratten erhalten Wasser ad lib.

20 Jeweils 12 Ratten bilden eine Versuchsgruppe und werden
mit Futter, das mit der gewünschten Menge Wirkstoff
versetzt ist gefüttert. Eine Kontrollgruppe erhält Futter
ohne Wirkstoff. Das durchschnittliche Körpergewicht sowie
die Streuung in den Körpergewichten der Ratten ist in
jeder Versuchsgruppe gleich, so daß eine Vergleichbarkeit
25 der Versuchsgruppen untereinander gewährleistet ist.

Während des 13-tägigen Versuchs werden Gewichtszunahme und
Futterverbrauch bestimmt.

30 Es werden die aus der Tabelle ersichtlichen Ergebnisse
erhalten:

- 42 -

53.

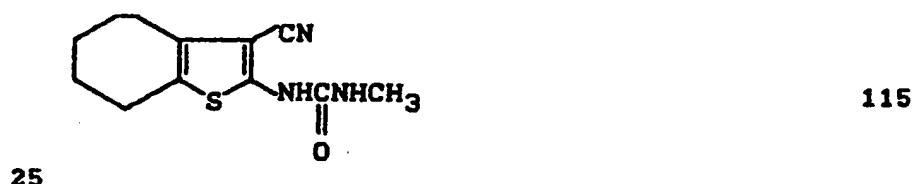
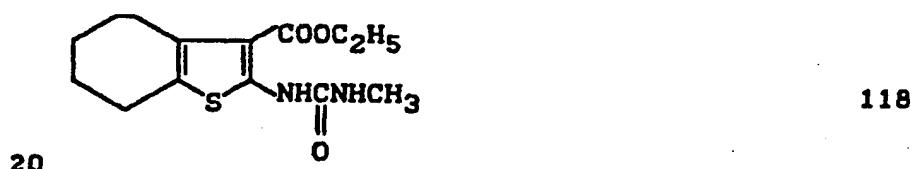
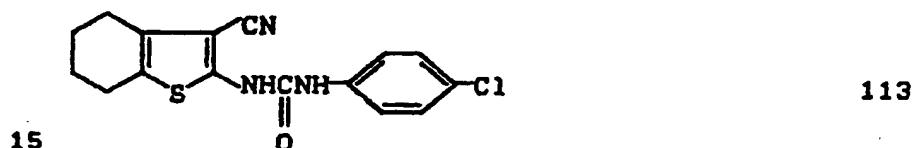
5 Tabelle: Ratten-Fütterungsversuch

<u>Wirkstoff</u>	<u>Dosis 25 ppm</u>	<u>Gewichtszunahme</u>
Kontrolle, ohne Wirkstoff		100
10		111
15		112
20		114 (10 ppm)
25		112
30		111
35		113

- 43 -

- 54 -

5 Wirkstoff Dosis 25 ppm Gewichtszunahm



35

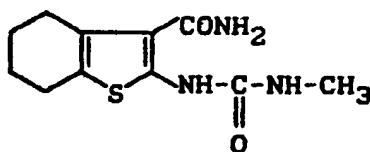
L A 24 004

ORIGINAL INSPECTED

5 HerstellungsbeispieleBeispiel 1

Herstellung von

10



15

4,5 g (0,023 mol) 2-Amino-tetrahydrobenzothiophen-3-carbonsäureamid (hergestellt nach K. Gewald, Chem. Ber. 99, 94 (1966)) und 1,4 g (0,024 mol) Methylisocyanat wurden in 100 ml trockenem Chloroform 24 h unter Rückfluß erhitzt.

20

Dann wurde die Chloroformphase dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das anfallende Rohprodukt wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 5,5 g (95 %), Schmp. 202°C (Zers.)

EA Ber. C 52,2 Gef. C 52,2

H 6,0 H 5,9

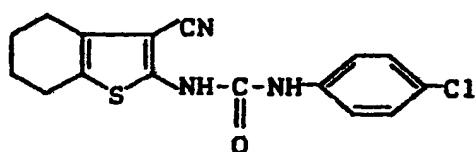
N 16,6 N 16,6

Beispiel 2

30

Herstellung von

35



. 56.

5 5,3 g (0,03 mol) 2-Amino-3-cyano-thiophen (hergestellt nach K. Gewald, Chem. Ber. 99, 4 (1.66) und 5,1 g (0,033 mol) 4-Chlorphenylisocyanat wurden in 100 ml trockenem Pyridin 10 Stunden bei 70°C gerührt. Das ausgefallene Rohprodukt wurde abgesaugt, mit verdünnter Salzsäure und mit Wasser gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 7,1 g (72 %); Fp. > 250°C.

EA Ber. C 57,9 Gef. C 58,0

15	H 4,3	H 4,2
	N 12,7	N 12,7
	Cl 10,7	Cl 10,7

Beispiel 320 N-Isopropyl-N'-2(3-cyan-4-tert.-butyl-thienyl)harnstoff

Zu einer Lösung von 2,1 g (35,6 mmol) Isopropylamin in 50 ml trockenem Toluol wurden 4 g (19,4 mmol) 2-Isocyanato-4-tert.-butyl-3-cyan-thiophen, gelöst in 50 ml trockenem Toluol, zugetropft. Es wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung in 1 l 2,5 N-Salzsäure eingerührt, die organische Phase abgetrennt und mit 100 ml NaHCO₃-Lösung gewaschen. Der nach Abdampfen des Toluols im Vakuum verbleibende Rückstand wurde aus Toluol/Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 1,88 g (36,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 183-184°C.

57.

5 Bispiel 4N-Isopropyl-N'-(2-carbomethoxy-thien-3-yl)harnstoff

Zu einer Lösung von 2,2 g (37 mmol) Isopropylamin in 50 ml
10 trockenem Toluol wurde eine Lösung von 6,4 g (35 mmol)
2-Carbomethoxy-3-isocyanato-thiophen (Esso Research and
Engineering Company, BE 767244-Q) in 50 ml trockenem
Toluol bei 0°C langsam zugetropft. Das Produkt fällt als
weißer Feststoff aus. Es wurde noch 2 Stunden bei Raumtem-
15 peratur gerührt, dann abgesaugt und im Vakuum getrocknet.
Ausbeute: 6,8 g (80,3 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 119°C.

20

25

30

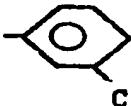
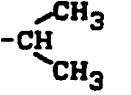
35

- 47 -

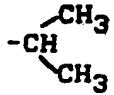
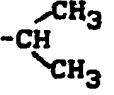
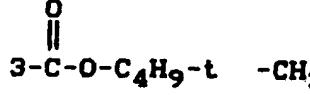
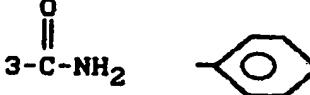
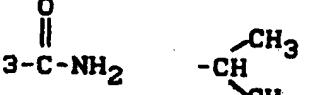
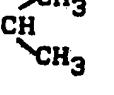
. 58 .

5 Nach den V erfahren der Beispiele 1-4 wurden folgend Verbindungen erhalten:



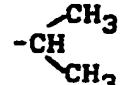
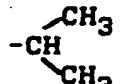
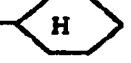
	Bsp.Nr.	R^1	R^2	R^3	R^6	Fp. [C]
15		5	H	H	3- CO_2Et	 158
20	6	H	H	3- CO_2Et	- CH_3	128
	7	H	H	3- CO_2Et	 136	
25	8	H	H	3- CO_2Et	 126	
	9	- CH_3	- CH_3	3- CO_2Et	- CH_3	128 (Z.)
30	10	- CH_3	- CH_3	3- CO_2Et	-n-Butyl	78
	11	- CH_3	- CH_3	3- CO_2Et	 135	
35	12	- CH_3	- CH_3	3- CO_2Et	 156	

59.

S	Bsp.Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Fp.[C]
	13	H	H	3-CO ₂ Et		98
10	14		H	3-CO ₂ Et	-CH ₃	131
	15		H	3-CO ₂ Et		112-4
15	16		H	3-CO ₂ Et		142
20	17	H		3-CO ₂ Et	-CH ₃	145
	18	H		3-CO ₂ Et	n-Butyl	122,5
25	19	-CH ₃	-CH ₃		-CH ₃	159
30	20	H			-CH ₃	> 250
	21	H				> 250
35	22	H				> 250

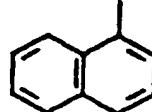
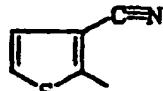
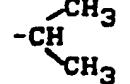
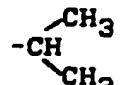
- 49 -

60

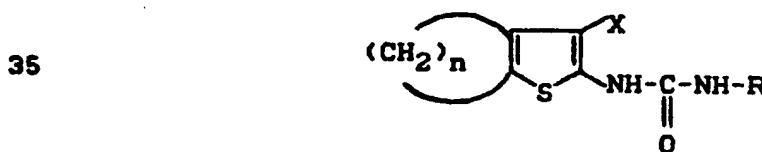
5 Bsp.Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Fp. [C]	
23	H		3-CO ₂ Et		155	
10						
24	tert. Butyl	H	3-CN	H	229	
15						
25	H	i-Propyl	3-X=Et		91	
26	tert. Butyl	H	3-CN		212,5	
20	27	H		3-CO ₂ Et	H	126,5
28		-C ₂ H ₅	-CH ₃	3-CO ₂ Et	-CH ₃	121-2
25	29	H	i-Propyl	3-CO ₂ Et		98-99
30	30	H	H	2-CO ₂ Me		133
30						
31	H	H	2-CO ₂ Me	H	221	
32	H	H	2-CO ₂ Me	-CH ₃	139	
35						

64.

S	Bsp. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Fp. [C]
33		H		3-CO ₂ Et		139-141
10						
34		-Et	-CH ₃	3-CO ₂ Et		154
15						
35		-Et	-CH ₃	3-CO ₂ Et		132-3
20						
36		-Et	-CH ₃	3-CO ₂ Et		139-140
37		-Et	-CH ₃	3-CO ₂ Et	n-Butyl	72
25						
38		-CH ₃			-CH ₃	222
30						
39		-CH ₃				215
40		-CH ₃				221
41		-CH ₃			-n-Butyl	217
35						
42		-CH ₃				>250

5 Bsp. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Fp. [C]
10 43	H	H	2-CO ₂ Me		135
44	H	H	3-CN		225
15 45	H	H	2-CO ₂ Me	n-Butyl	72
46	-CH ₃		3-CO ₂ Et	-CH ₃	135
20 47	-CH ₃		3-CO ₂ Et	n-Butyl	119
48	-CH ₃		3-CO ₂ Et		113
25 49	-CH ₃		3-CO ₂ Et		125
50	-<CH ₂ > ₄ -		3-COOH		174
30					

Weiter werden analog zu den Beispielen 1 - 4 Verbindungen der folgenden Formel erhalten:



Le A 24 004

ORIGINAL REQUESTED

5	Bsp.Nr., n	X	R	Fp. [°C]	
	51	3	COOC ₂ H ₅	CH ₃	165
	52	3	COOC ₂ H ₅	i-Propyl	145
	53	3	COOC ₂ H ₅	3-Chlorphenyl	165
10	54	3	CN	-CH ₃	205
	55	3	CN	4-Chlorphenyl	>270
	56	4	COOCH ₃	CH ₃	167
	57	4	COOCH ₃	i-Propyl	165
	58	4	COOCH ₃	n-Butyl	130
15	59	4	COOCH ₃	Phenyl	176
	60	4	COOC ₄ H ₉ t	CH ₃	150
	61	4	COCH ₃	CH ₃	193
	62	4	COC ₆ H ₅	Phenyl	112
	64	4	CONH ₂	i-Propyl	115
20	65	4	CONH ₂	n-Butyl	173
	66	4	CONH ₂	Cyclohexyl	185
	67	4	CONH ₂	Phenyl	200
	68	4	CONH ₂	3-Chlorphenyl	204
	69	4	CONH ₂	4-Chlorphenyl	221
25	70	4	CONHCH ₃	CH ₃	177
	71	4	CN	CH ₃	209
	72	4	CN	i-Propyl	217
	73	4	CN	n-Butyl	>260
	74	4	CN	Cyclohexyl	225
30	75	4	CN	Phenyl	235
	77	4	CN	2,6-Dichlorphenyl	>250
	78	5	COOC ₂ H ₅	CH ₃	148
	79	5	COOC ₂ H ₅	i-Propyl	113

5	Bsp. Nr.	n	X	R	Fp. [°C]
---	----------	---	---	---	----------

	80	5	COOC ₂ H ₅	3-Chlorphenyl	98
	81	5	CN	CH ₃	227
	82	5	CN	4-Chlorphenyl	>250
10	83	5	CONH ₂	CH ₃	>230

weiterhin wurden hergestellt:

15	Bsp. Nr.	Formel	Fp. [°C]
----	----------	--------	----------

84			216
20			
85			>270
25			
86			193
30			
87			>250
35			

• 65 •

3529247

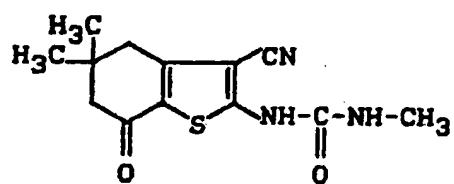
- 54 -

Bsp., Nr.

Form 1

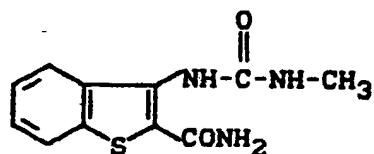
Fp, [°C]

88



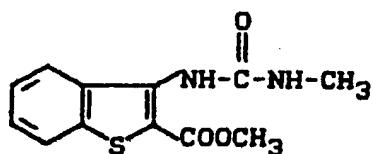
180 (Z.)

89



198

90



>250

Le A 24 004

Weiterhin wurden hergestellt

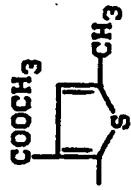


A = NH - CONHR⁶

Le A 24 004

Bsp.	Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Fp °C
91		H	i-Propyl	CO ₂ Et	t-Butyl	113-114
92		H	i-Propyl	CO ₂ Et	Phenyl	121
93		H	i-Propyl	CO ₂ Et	2-Butyl	122
94		H	Ethyl	CO ₂ Et	i-Propyl	104
95		H	Ethyl	CO ₂ Et	2-Butyl	109
96		H	Ethyl	CO ₂ Et	Phenyl	91
97		H	i-Propyl	CO ₂ Et	CH ₃	84-86
98		i-Propyl	H	CONH ₂	i-Propyl	>250
99		H	Ethyl	CO ₂ Et	p-Tolyl	97
100		H	Ethyl	CO ₂ Et	t-Butyl	146
101		Ethyl	CH ₃	CO ₂ Et	p-CF ₃ -Phenyl	164
102		Ethyl	CH ₃	CO ₂ Et	m-Cl-Phenyl	166
103		Ethyl	CH ₃	CO ₂ Et	p-OCH ₃ -Phenyl	154
104		Ethyl	CH ₃	CO ₂ Et	p-Tolyl	182
105		Ethyl	CH ₃	CO ₂ Et	p-CF ₃ -Phenyl	177

Bsp.	Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Fp °C
Le A 24 004	106	Ethyl	CH ₃	CO ₂ Et	t-Butyl	169
	107	Ethyl	CH ₃	CO ₂ Et	o-Tolyl	131
	108	Ethyl	CH ₃	CO ₂ Et	o-OCH ₃ -Phenyl	117
	109	Ethyl	CH ₃	CO ₂ Et	2-Butyl	139
	110	CH ₃	Ethyl	CO ₂ Et	o-Cl-Phenyl	97
	111	CH ₃	Ethyl	CO ₂ Et	m-Cl-Phenyl	81
	112	CH ₃	Ethyl	CO ₂ Et	p-Cl-Phenyl	103
	113	CH ₃	Ethyl	CO ₂ Et	p-OCH ₃ -Phenyl	86
	114	CH ₃	Ethyl	CO ₂ Et	p-Tolyl	89
	115	CH ₃	Ethyl	CO ₂ Et	p-CF ₃ -Phenyl	97
	116	CH ₃	Ethyl	CO ₂ Et	i-Propyl	82
	117	CH ₃	Ethyl	CO ₂ Et	Cyclohexyl	61
	118	CH ₂	Ethyl	CO ₂ Et	t-Butyl	152
	119	CH ₃	Ethyl	CO ₂ Et	Phenyl	108
	120	CH ₃	Ethyl	CO ₂ Et	o-Tolyl	106
	121	CH ₃	Ethyl	CO ₂ Et	o-OCH ₃ -Phenyl	81
	122	CH ₃	Ethyl	CO ₂ Et	2-Butyl	81
	123	H	CH ₃	CO ₂ Et	o-Cl-Phenyl	141
	124	H	CH ₃	CO ₂ Et	m-Cl-Phenyl	155
	125	H	CH ₃	CO ₂ Et	p-Cl-Phenyl	166

Bsp.	Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Fp °C
126		H	CH ₃	CO ₂ Et	p-OCH ₃ -Phenyl	151	
127		H	CH ₃	CO ₂ Et	p-Tolyl	153	
128		H	CH ₃	CO ₂ Et	m-CF ₃ -Phenyl	156	
129		H	CH ₃	CO ₂ Et	1-Propyl	112	
130		H	CH ₃	CO ₂ Et	Cyclohexyl	122	
131		H	CH ₃	CO ₂ Et	t-Butyl	140	
132		H	CH ₃	CO ₂ Et	Phenyl	132	
133		H	CH ₃	CO ₂ Et	o-OCH ₃ -Phenyl	112	
134		H	CH ₃	CO ₂ Et	o-Tolyl	155	
135		H	CH ₃	CO ₂ Et	2-Butyl	118	
136		H	CH ₃	CO ₂ CH ₃		202	
137		H	n-Pent	CO ₂ Et	CH ₃	81	
138		H	Ethyl	CO ₂ Et	Cyclohexyl	101	
139		H	Ethyl	CO ₂ Et	o-Cl-Phenyl	108	
140		H	Ethyl	CO ₂ Et	m-CF ₃ -Phenyl	85	
141		H	Ethyl	CO ₂ Et	o-Tolyl	147	

Bsp.	Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Fp °C
142		H	Ethyl	CO ₂ Et	o-OCH ₃ -Phenyl	106
143		H	Ethyl	CO ₂ Et	m-Cl-Phenyl	103
144		H	Ethyl	CO ₂ Et	p-Cl-Phenyl	108
145		H	Phenyl	CONH ₂	CH ₃	122
146		CH ₃	Phenyl	CONH ₂	i-Propyl	215
147		CH ₃	Phenyl	CONH ₂	s-Butyl	221
148		CH ₃	Phenyl	CONH ₂	p-Butyl	217
149		CH ₃	Phenyl	CONH ₂	Phenyl	>250
150		H	H	CO ₂ Et	o-Cl-Phenyl	137
151		H	H	CO ₂ Et	p-Cl-Phenyl	171
152		H	H	CO ₂ Et	m-CF ₃ -Phenyl	147
153		H	H	CO ₂ Et	3,5-Cl ₂ -Phenyl	189
154		H	H	CO ₂ Et	3,4-Cl ₂ -Phenyl	219
155		H	H	CO ₂ Et	p-Tolyl	145
156		H	H	CO ₂ Et	p-COH ₃ -Phenyl	148
157		H	H	CO ₂ Et	p-NO ₂ -Phenyl	240
158		H	H	CO ₂ Et	n-Butyl	79
159		H	H	CO ₂ Et	t-Butyl	176
160				CO ₂ Et	p-F-Phenyl	165

Bsp.	Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Fp °C
161		H		CO ₂ Et	Cyclohexyl	137
162		Ethyl	CH ₃	CO ₂ Et	CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃	61
163		H	H	CO ₂ Et	o-OCH ₃ -Phenyl	114
164		H		CO ₂ Et	o-C ₁ -Phenyl	112
165		H		CO ₂ Et	m-C ₁ -Phenyl	88
166		H		CO ₂ Et	p-C ₁ -Phenyl	135
167		H		CO ₂ Et	p-OCH ₃ -Phenyl	106
168		H		CO ₂ Et	p-Tolyl	108
169		H		CO ₂ Et	m-CF ₃ -Phenyl	122
170		H		CO ₂ Et	o-Tolyl	144
171		H		CO ₂ Et	o-OCH ₃ -Phenyl	111
172				CONH ₂	CH ₃	195
173				CONH ₂	Phenyl	>250
174				CONH ₂	Cyclohexyl	208
175				CO ₂ Et	2,4-Dimethylphenyl	176
176				CO ₂ Et	o-Tolyl	142
177				CO ₂ Et	3,5-Dimethoxyphenyl	157
178				CO ₂ Et	3,4-Dimethylphenyl	151
179				CO ₂ Et	3,4-Methylenedioxyphenyl	162

3529247

• 71 •

Bsp.	Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Fp °C
199		CH ₃	H	CO ₂ Et	o-OCH ₃ -Phenyl	94
200		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	i-Propyl	01
201		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	s-Butyl	01
202		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	2-Butyl	01
203		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	t-Butyl	101
204		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	Cyclohexyl	73
205		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	Phenyl	01
206		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	Cyclopentyl	74
207		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	p-OCH ₃ -Phenyl	97
208		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	o-OCH ₃ -Phenyl	01
209		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	A = NHCONCH ₂ -Phenyl	48
210		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	o-Tolyl	80
211		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	m-Tolyl	65
212		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	p-Tolyl	93
213		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	2,3-Dimethylphenyl	99
214		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	2-i-Propylphenyl	73
215		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	2,4,5-Trimethylphenyl	98

Witerhin wurden hergestellt



Bsp. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Fp °C
216	CO ₂ CH ₃	H	C ₂ H ₅	CH ₃	160
217	CO ₂ CH ₃	H	C ₂ H ₅	i-Propyl	166
218	CO ₂ CH ₃	H	C ₂ H ₅	n-Butyl	120

5

Herstellung der AusgangsprodukteBeispiel Ia**10 2-Isocyanato-3-carboethoxythiophen**

Zu 338 ml 20 %iger Phosgenlösung in Toluol (0,68 mol) wurde bei -10°C eine Lösung von 78 g (0,46 mol) 2-Amino-3-carboethoxythiophen in 700 ml Toluol zugetropft. Nach be-15 endetem Zutropfen lässt man innerhalb einer Stunde auf Raumtemperatur kommen und erwärmt dann langsam während einer Stunde bis zum Sieden. Die nun dunkelbraune Lösung wird noch 2 Stunden unter Rückfluß gekocht, danach das überschüssige Phosgen durch Einleiten eines trockenen 20 Stickstoffatoms ausgetrieben. Anschließend wird das Toluol im Vakuum abdestilliert mit dem Rückstand an der Ölpumpe destilliert.

Siedepunkt: 95°C bei 6 Pa

Ausbeute: 61,8 g, 69 % der Theorie

25 Ausgangssubstanzen:

K. Gewald, Chem. Ber. 98, 3571-3577 (1965)

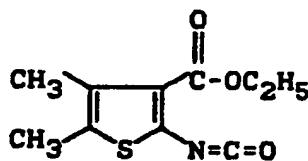
K. Gewald, E. Schinke und H. Böttcher, Chem. Ber. 99, 94-100 (1966).

30 Analog erhält man die Thiénylisocyanate der Formel III

Analog werden erhalten:

35

Ib

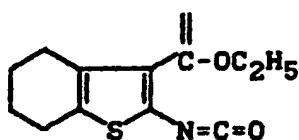


Schmp.: 38°C

L A 24 004

5

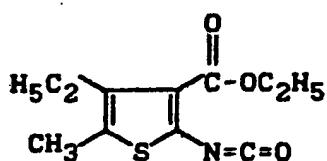
Ic



Sdp.: 120°C (1 Pa)

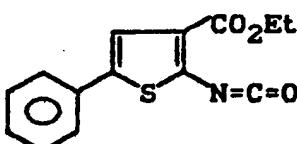
10

Id



Sdp.: 101°C (30 Pa)

15 Ie



Schmp.: 90-93°C

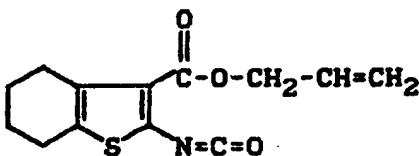
1f

20



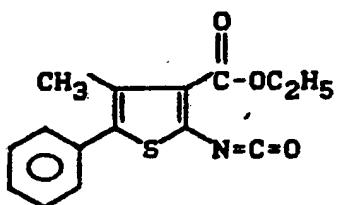
Schmp.: 62-63°C

25



Sdp.: 160°C (30 Pa)
IR 2200, 1690 cm⁻¹
im Kugelrohr destilliert

30 Ih

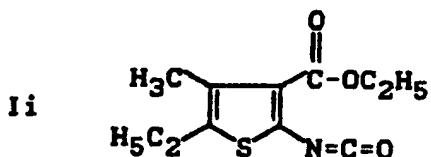


Sdp.: 142-147°C
(5 Pa)
IR: 2250, 1690 cm⁻¹

35

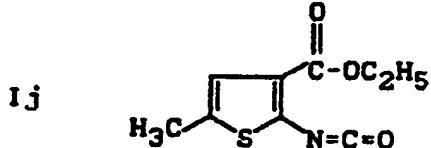
Le A 24 004

5



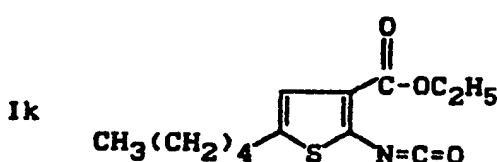
Sdp.: 103°C (30 Pa)
IR: 2250, 1690 cm⁻¹

10



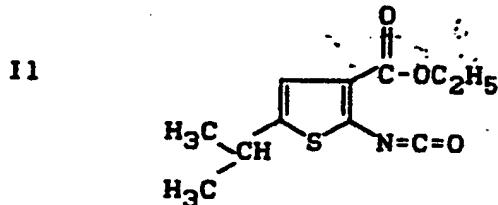
Sdp.: 88°C (20 Pa)
IR 2250, 1700
Schmp.: 45°C

15



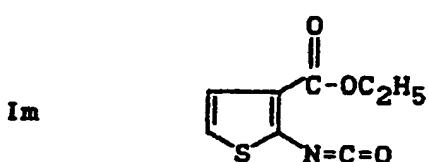
Sdp.: 125°C (90 Pa)
IR 2250, 1710

20



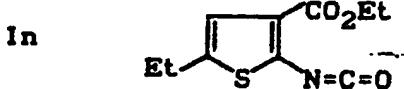
Sdp.: 96°C (15 Pa)
IR 2250, 1710

25



Sdp.: 75°C (40 Pa)

30



Sdp.: 105°C (20 Pa)

35

5 Beispiel IIa

2-Amino-3-t-butyloxycarbonyl-4,5-dimethylthiophen

Ansatz: 100 g (0,71 mol) Cyanessigsäure tert.-
10 butylester

51,2 g (0,71 mol) Butanon

23,9 g (0,75 mol) Schwefel

71 ml Morpholin

140 ml Ethanol p.A

15

Das Keton wurde in Ethanol gelöst, dann wurden Morpholin und Schwefel zugegeben.

20 Zu der gelben Suspension wurde Cyanessigsäure-tert.-butylester zugetropft. Anschließend wurde 3 h auf 60°C erwärmt. Nach Abkühlung wurde das Gemisch auf 1 l Wasser gegossen, 750 ml Ether zugefügt, die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase mit 200 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 2 x 200 ml NaOH (5 %ig), 200 ml Wasser, 2 x 200 ml 5 %iger H₂SO₄, 200 ml Wasser und 200 ml NaHCO₃ gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum verbleiben 25 133,8 g

30 Impfkristalle wurden zum Rohprodukt gegeben, wobei der Kolbeninhalt erstarrte.

Ausbeute: 50 g = 31 % der Theorie

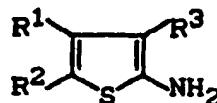
Fp: 82-85°C

35

- 67 -

78.

5 Anal g erhält man die Aminothiophene der Formel



10

	Bsp.Nr.	R ¹	R ²	R ³	Physik.Daten
15	IIb	C ₂ H ₅	CH ₃	COOC ₂ H ₅	Fp 44°C
	IIc	H	i-Propyl	COOC ₂ H ₅	101°C (5 Pascal)
	IID	H	i-Butyl	COOC ₂ H ₅	
20	IIe	H	n-Pentyl	COOC ₂ H ₅	152°C (50 Pascal)
	IIf	CH ₃	C ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	148°C (250 Pascal)

	Bsp.Nr.	R ¹	R ²	R ³	Fp. [°C]
25	IIg	(CH ₂) ₃		COO ₂ CH ₅	90
	IIh	(CH ₂) ₃		CN	149
	IIi	(CH ₂) ₄		COOCH ₃	112
	IIj	(CH ₂) ₄		CN	143
	IIk	(CH ₂) ₄		CONH ₂	185
	III	(CH ₂) ₅		COOC ₂ H ₅	105
	IIl	(CH ₂) ₅		CN	121
	IIIn	(CH ₂) ₅		CONH ₂	170

35

Le A 24 004